

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГЕПАТОПАТИИ

ПОЛУХОВА Ш.М., МУСАЕВА Э.М., ГУСЕЙНОВА Г.А., ГАСЫМОВА С.В., ДЖАФАРОВА Р.Э.

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №4. – С. 29-36.

## DRUG-INDUCED HEPATOPATHIES

POLUKHOVA Sh.M., MUSAYEVA E.M., HUSEINOVA G.A., KASYMOVA S.V., JAFAROVA R.A.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Vestnik VGMU. 2018;17(4):29-36.

### Резюме.

Обзор доступной литературы показывает, что число случаев развития гепатопатий во всем мире увеличивается из года в год. Потенциально гепатотоксичными являются практически все препараты, метаболизм которых происходит в печени. Вероятность поражения печени зависит как от физико-химических свойств самого препарата, так и индивидуальных особенностей пациента, в том числе генетических. Гепатотоксичность препаратов увеличивается при повторных применениях и при комбинированном применении нескольких препаратов. Гепатотоксичность различных препаратов развивается по сценарию различных патогенетических механизмов и может иметь морфологическую индивидуальность. В зависимости от индивидуальных особенностей организма один и тот же препарат может иметь отличительные патогенетические механизмы развития и морфологические особенности, при этом гепатотоксичность препаратов представителей совершенно различных групп может развиваться одинаково. *Ключевые слова:* печень, лекарственные препараты, токсичность, этиопатогенетические механизмы.

### Abstract.

The review of the available literature shows that the prevalence of hepatopathies is increasing year after year in the whole world. Practically all drugs that are metabolized in the liver are hepatotoxic. The probability of the liver failure depends both on physical and chemical properties of drugs and patient's individual characteristics, including the genetic ones. Hepatotoxicity of drugs increases in case of repeated administration and when a combination of several drugs is taken. Hepatotoxicity of various medications develops according to different scenarios of pathogenetic mechanisms and may possess morphologically individual features. Depending on individual characteristics of the human body one and the same drug can trigger distinct pathology development mechanisms with different morphological features, for all this hepatotoxicity of the medications representing totally different groups can develop in the same way.

*Key words:* liver, drugs, toxicity, etiopathogenetical mechanisms.

Лекарственные гепатопатии – поражения печени в результате приема лекарственных препаратов, предназначенных для лечения различных заболеваний. В литературе описываются случаи лекарственных поражений печени различной степени выраженности, начиная от субклинических вплоть до фульминантных форм [1]. Статистика показывает, что смертность от лекарственных поражений печени составляет 5-10% от всех случаев лекарственных гепатопатий. Однако также следует отметить, что при ин-

токсикациях некоторыми препаратами, например парацетамолом смертность достигает 19%. Наиболее опасным является фульминантное течение лекарственного поражения печени, при котором без трансплантации органа смертность составляет более 90% [2].

Из литературных источников также следует, что частота развития лекарственных гепатопатий возрастает из года в год. Так, по сравнению с предыдущими годами только в Японии за последние 30 лет зарегистрировано увеличение

случаев лекарственных гепатитов в 11 раз. А проведенные во Франции исследования показали, что на 100 тыс. жителей этой страны приходится 13,9 случаев лекарственных поражений печени. [3, 4]. В Испании этот показатель составлял 34,2 на 1 млн жителей, из них 16,6 случаев с угрозой потери жизни [5]. Наиболее остро стоит эта проблема в США. Статистика показывает, что в этой стране особо уязвимым контингентом являются пациенты старше 40 лет. Выявлено, что у 40% этих пациентов наблюдаются лекарственные гепатопатии, причем в 50% случаев – это серьезные проблемы, связанные с острой печеночной недостаточностью [6]. По данным Российских авторов, более 10% случаев гепатитов неизвестной этиологии связано с приемом лекарств, причем наиболее уязвимой группой являются пациенты старше 50 лет, где этот показатель превышает 40%, а по некоторым данным более 50%. Авторы пришли к таким выводам на основании клинических и амнестических показателей. Результаты исследования более 1500 пункционных биопсий печени показало, что у 5% больных с хроническим гепатитом неясной этиологии имеются морфологические признаки лекарственного поражения печени [7].

Увеличение числа случаев лекарственных поражений печени вполне обосновано. Рост фармацевтической индустрии и повышение ассортимента и количества лекарственных средств для лечения различных заболеваний делает более доступным применение лекарств для широких слоев населения, необоснованное применение которых зачастую провоцирует некорректная реклама, когда на фоне выпячивания основного фармакологического эффекта лекарства, умалчиваются его побочные эффекты. Это приводит к неконтролируемому приему лекарственных средств без назначения врача. Но это часть проблемы. С другой стороны, научные достижения медицинской, химической и фармацевтической науки выводят на рынок новые препараты, побочные эффекты (особенно отдаленные) которых недостаточно изучены [8].

Несмотря на то, что отмена препарата, применение которого как побочный эффект вызывает гепатопатию, приводит в большинстве случаев к исчезновению симптомов поражения печени, проблема остается актуальной ввиду того, что не всегда представляется возможность прекращения приема препарата или замены его другим препаратом, не оказывающим негативного действия на

печень, без ущерба для лечения основной патологии (онкологические заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекции, аутоиммунные заболевания и др.) – это с одной стороны. А с другой стороны, даже исчезновение симптоматики поражений печени не всегда означает, что орган полностью исцелен, и болезнь не проявится в более обостренной форме при последующем контакте с данным препаратом или другими гепатотоксичными факторами [9]. Организм в целом, а печень в частности, обладают большим резервом защиты и восстановления, но длительное действие агрессивных факторов окружающей среды и образа жизни приводит к угасанию адаптивных функций организма, что в конечном итоге проявляется как болезнь, вызванная патогенным фактором (в данном случае лекарственными препаратами), требующая соответствующего лечения. Важное значение в развитии лекарственных поражений печени имеют наследственные генетически обусловленные факторы [1, 10, 11].

К факторам риска относится функциональная недостаточность жизненно важных органов и эндокринной системы, ишемизация тканей печени, вирусные инфекции печени, употребление спиртных напитков и курение, возраст старше 50 лет, безбелковая диета [12].

Установлено, что женщины более уязвимы к токсическому действию лекарств, особенно в период менструации, беременности и постменопаузы [13]. Так, установлено, что в период постменопаузы нестероидные противовоспалительные средства оказывают на печень токсическое действие в разы больше, чем в фертильный период [14].

Чувствительность к токсическому действию препарата может изменяться и в зависимости от возраста [15]. Например, к аспирину и парацетамолу более чувствительны молодые люди, тогда как к производным нитрофурана, антибактериальным и противотуберкулезным средствам – пожилые люди [16-18]. У беременных лекарственный гепатит также имеет свои специфические особенности [12]. Это объясняется тем, что во время беременности на печень ложится дополнительная нагрузка, связанная с физиологическим состоянием женщины, которая еще более увеличивается при приеме лекарственных препаратов. Особую группу риска составляют женщины, у которых в анамнезе имеются различные гестозы, жировой гепатоз, внутрипеченочный холестаз, женщины, до беременности

принимавшие пероральные контрацептивы [12]. Наблюдения за беременными женщинами выявило, что биохимические показатели поражения печени не всегда сопровождаются клинической симптоматикой. По наблюдениям Е.Ю.Ереминой (2015), очень часто, когда клиническая картина выражается желтухой, в печени уже происходят серьезные изменения, могущие привести к острой печеночной недостаточности, и поэтому авторы предлагают контроль за показателями ферментных систем у беременных, в особенности при назначении любых лекарственных препаратов [13].

Требующим внимания фактором риска развития гепатопатий также является регулярное, даже в умеренных дозах, потребление спиртных напитков. При этом гепатотоксический эффект препаратов может проявляться при меньших дозах лекарственного вещества и иметь более тяжелые последствия. Особую осторожность стоит проявлять при приеме парацетамола, изониазида и никотинамида, с которыми связаны случаи тяжелого лекарственного гепатита на фоне применения алкоголя [19].

При ожирении повышается гепатотоксичность галотана, метотрексата (повышенный риск развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени [20, 21]. Голодание повышает риск развития лекарственного гепатита для таких препаратов, как парацетамол и изониазид [17, 22].

Механизмы гепатотоксичности препаратов хорошо изучены.

В патогенезе лекарственной гепатопатии различают следующие механизмы:

- токсическое повреждение тканей печени;
- реакции гиперчувствительности, которые в свою очередь по механизмам развития можно подразделить на аллергические, псевдоаллергические и идиосинкратические.

Следует также отметить, что на сегодняшний день практически не применяются лекарственные препараты, обладающие непосредственным повреждающим действием на печень. Но, несмотря на это, общепринятым фактом является то, что гепатотоксичностью обладают лекарственные вещества, молекулы которых метаболизируются в печени. Как известно, метаболизм их проходит в 2 этапа. 1 этап – ферментное окисление под воздействием эндотелиальных цитохромов P450, индивидуальное соотношение различных изоферментов которой определяет специфичность реакции организма на то или

иное лекарственное вещество. Это касается как основного действия препарата, так и его побочных эффектов, в том числе и гепатотоксичности [23].

Не все метаболиты, образующиеся в печени в результате окисления или гидроксилирования, обладают гепатотоксичностью. Повреждающее действие на гепатоциты оказывают только реактивные метаболиты, которые могут вступать в химические реакции с молекулами ДНК, ненасыщенными жирными кислотами и белками клеточных мембран, активными центрами ферментных систем и др., что в результате приводит к нарушению структур и функций гепатоцитов, к развитию дистрофии и некрозу печени [24]. Важными факторами, оказывающими повреждающее действие на гепатоциты, являются перекисное окисление липидов, образование в больших количествах свободных радикалов, изменения молекул белка с превращением их в гаптены, повреждение митохондрий, нарушения функций транспортной РНК, активация ФНО- $\alpha$  с развитием апоптоза клеток, нарушение гомеостаза ионов кальция, истощение запасов АТФ [25]. Все эти патологические механизмы запускаются с участием реактивных метаболитов лекарственных препаратов. Поэтому вещества, которые вызывают микросомальную индукцию ферментов печени, например этиловый спирт, фенobarбитал и др., способствуют повышению токсичности других лекарственных препаратов, так как увеличивают выход токсичных метаболитов и способствуют развитию онкологических заболеваний [25]. С другой стороны, эти реактивные метаболиты, связываясь со структурными белками печени, могут модифицировать их таким образом, что те воспринимаются иммунной системой организма как чужеродные и запускается аутоиммунный процесс, также приводящий к дистрофии и некрозу тканей печени [26]. Гепатотоксичность галотана, к примеру, развивается именно по этому сценарию [20]. Также установлено, что при генетических дефектах ферментной системы печени реактивный метаболит может образовывать ковалентные связи с клеточным белком, например глутатионом. Образовавшееся соединение изменяет проницаемость клеточных мембран гепатоцитов, активируя некротические процессы в клетке, с образованием антигена, сенсебилизирующего Т-лимфоциты, которые в свою очередь активируют иммунный ответ, запускается так называемый процесс иммунной гепатотоксично-

сти, обостряющийся при повторном применении препарата [27, 28].

Изучен феномен идиосинкразии к лекарственным средствам. Так, установлено, что подобная неспецифичная реакция к диуретикам и тиаловой кислоте есть результат образования аутоантител, поражающих микросомы печени [29].

Из доступных литературных источников также явствует, что реактивные метаболиты появляются в основном на 1-ом этапе метаболизма лекарственных веществ.

2 этап метаболизма, наоборот, способствует в основном обезвреживанию метаболитов с образованием более гидрофильных соединений, которые удаляются из организма с мочой, особенно вещества с низкой молекулярной массой, а вещества, молекулы которых больше 200 кДа, оставшиеся при этом полярными, удаляются желчью [30].

Морфологические исследования показали, что при лекарственном поражении печени повреждаются в первую очередь гепатоциты. Но, наряду с этим, патологический процесс затрагивает клетки эпителия желчных протоков, клетки эндотелия сосудов, структуры межклеточного вещества, а также купферовские и звездчатые клетки [7].

Лекарственные гепатопатии могут проявляться в виде непредсказуемого в развитии острого гепатита, спустя 5-8 дней от начала приема лекарства. Патологические изменения и некроз тканей печени напрямую коррелируют с дозой препарата, за исключением случаев идиосинкразии, когда обширные поражения печени наблюдаются и при незначительных дозах препарата. Острый гепатит, связанный с прямым гепатотоксическим действием метаболитов, могут вызывать такие препараты, как парацетамол, кокаин, салицилаты и другие нестероидные противовоспалительные средства, препараты железа и фосфорорганических соединений, некоторые психотропные средства, а также фуросемид [31, 32].

Острый гепатит, опосредованный иммунными механизмами, описан для изониазида, салицилатов, диклофенака, пироксикама, напроксена, фелдена, атенолола, метопролола, лабетолола, ацебутолола, эналаприла, верапамила, метилдофы, флуконазола, кетоконазола, фенитоина, карбамазепина, такрина, пемолина, клозепамы, ниацина, эндурацина, пропицила, тиамазола, хинина и хинидина, а также некоторых аминогликозидных антибиотиков, таких как стрептомицин, амикацин, рифампицин и сульфаниламиды, такие

как септрин, сульфасалазопиридазин, фанзидар. Реакция на препараты обычно развивается при повторном применении спустя 2-4 недели с начала приема лекарства [33, 34].

Длительный прием лекарственных препаратов может стать причиной развития хронического лекарственного гепатита, который по морфологической характеристике напоминает хронические гепатиты вирусной или алкогольной этиологии. Морфологические изменения при этом описаны для вальпроовой кислоты, амиодарона, галотана, изониазида, метотрексата, травы дубровника и некоторых других растительных препаратов [6, 35, 36]. Хронический лекарственный гепатит по иммунному типу могут вызвать клометацин, метилдопа, миноциклин, нитрофурантиин и некоторые др. [1, 37].

Парентеральные питательные средства при длительном применении также могут приводить к лекарственной гепатопатии с развитием гепатита, фиброза и холестаза. Описаны случаи развития цирроза печени при длительном применении этих препаратов [7].

Патологический процесс при лекарственной гепатопатии может развиваться в виде холестатических поражений (канальцевый, паринхиматозно-канальцевый, внутрипротоковый), острого и хронического холангита. Холестатические поражения канальцевого типа могут развиваться как побочный эффект при применении андрогенов – метилтестостерона, нероболила, ретаболила, эстрогенов -регивидона, триквила, ноновлона. Отмечен подобный эффект у циклоспорина А [14, 27].

Паренхиматозно-канальцевый холестаз могут вызывать хлорпромазин, сульфаниламиды, антибиотики пенициллинового (оксациллин, ампициллин, амоксициллин, карбенициллин, метициллин, флуклоксациллин) и макролидового (эритромицин, олеандомицин) ряда, блокаторы гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, париет), противодиабетические средства (глибурид, гликлазид, глибенкламид) [6, 9].

Внутрипротоковый холестаз отмечен при применении беноксипрофена. Это наиболее тяжелая форма побочного эффекта лекарственного поражения холестатического типа.

Воспалительный процесс (холангит), вызванный лекарствами, охватывает желчные протоки с нарушением желчевыделения. Причем в 10% случаев отмена препаратов не приводит к обратному развитию процесса. В таких случаях

очень часто патологический процесс развиваясь может быть причиной развития биллирного цирроза [24, 38]. Механизм развития лекарственного холангита связывают с иммунологическими реакциями, запускаемыми реактивными метаболитами лекарственных веществ. При этом поражение крупных печеночных протоков связывают с поражением интимы печеночных артерий. Развитие острого лекарственного холангита отмечалось при приеме аугментина, а хронический – при применении некоторых антибактериальных препаратов, аминазина, противоопухолевых препаратов – 5-фторурацила, цисплатина, тиабендазола. Длительное применение статинов нередко приводит к поражению мелких желчных протоков [3].

Хронический внутрипеченочный холестаз могут вызывать гормональные противозачаточные средства, психотропные препараты, антибиотики, противотуберкулезные средства [14, 16].

Другой вид лекарственных поражений печени – это стеатоз и стеатогепатит, причиной которых могут быть аспирин, вальпроевая кислота, тетрациклин, фиалуридин, антивирусные препараты, пергекселин малеат, амиодарон, тамоксифен, делагил, плакневил, антагонисты кальция [27, 38].

Серьезной представляется проблема поражения печеночных сосудов любой локализации и калибра. Механизм подобных повреждений связывают с нарушением в эндотелии сосудов баланса глутатиона и оксида азота. Препараты, которые могут вызывать поражения воротной вены – это иммуносупрессор – азатиоприн, антитаболиты – меркаптопурин, 6-тиогуанин, оральные контрацептивы, препараты, содержащие в составе мышьяк, медный купорос. Поражение печеночных вен и артерий наиболее часто встречается при приеме противоопухолевых препаратов – циклофосфамида, бисульфана, мелфадана, алкоголя, наркотиков, алколоидов пирролизидинового ряда, кортикостероидов, вызывающих в конечном итоге синдром обструкции синусоидов. Применение азатиоприна, стероидов, героина может вызывать расширение синусоидов в перипортальной зоне, вызывая гепатомегалию, фиброз и цирроз печени [39].

Описаны случаи лекарственного гепатита для статинов. Исследования Л.Б. Лабезник и соавторов показали, что у больных ишемической болезнью сердца нерациональное применение статинов приводило к дозозависимому повышению ферментов АЛТ, АСТ у 1-5% больных [40].

Наиболее хорошо изучено гепатотоксичность антибактериальных препаратов, занимающие по частоте применения ведущее место в клинической практике. Выявлено, что при их приеме развитие гепатопатий отличается вариабельностью, как по частоте манифестации, так и по механизмам развития. Отмечено, что азитромицин – антибиотик с наименьшим риском развития гепатопатий [3].

## Заключение

Таким образом, обзор литературы показал, что, несмотря на то, что в медицинской практике не применяются препараты, которые оказывают непосредственное токсическое действие на печень, гепатотоксичность выявлена у многих препаратов практически всех фармакологических групп опосредованно, как побочный эффект. В этот список попадают более 1000 лекарственных препаратов, у которых выявлена гепатотоксичность при использовании в клинической практике [1]. Потенциально гепатотоксичными являются все препараты, метаболизм которых происходит в печени. Вероятность поражения печени зависит как от физико-химических свойств самого препарата, так и индивидуальных особенностей пациента, в том числе генетических. Вероятность проявления гепатотоксичности препарата увеличивается при повторных его применениях. Токсичность препаратов возрастает при комбинированном применении нескольких препаратов. Так, одновременное применение более 5 препаратов увеличивает вероятность развития лекарственной гепатопатии на 80% [1, 3, 5].

Гепатотоксичность различных препаратов развивается по сценарию различных патогенетических механизмов и имеет морфологическую специфичность. Но в зависимости от индивидуальных особенностей организма один и тот же препарат может иметь отличительные патогенетические механизмы развития и морфологические особенности. Тогда как гепатотоксичность совершенно различных групп может развиваться одинаково [6, 7, 41].

## Литература

1. Широкова, Е. Н. Лекарственные поражения печени [Электронный ресурс] / Е. Н. Широкова // Интернист. Национальное Интернет Общество специалистов по внутренним болезням : [сайт]. – Режим доступа: <https://internist.ru/publications/detail/lekarstvennye-porazheniya>

- pecheni/. – Дата доступа: 10.08.2018.
2. Bunchorntavakul C. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents / C. Bunchorntavakul, K. R. Reddy // *Clin. Liver Dis.* – 2017 Feb. – Vol. 21, N 1. – P. 115–134.
3. Ушкалова, Е. Лекарственные поражения печени / Е. Ушкалова // *Врач.* – 2007. – № 3. – С. 22–26.
4. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study / C. Sgro [et al.] // *Hepatology.* – 2002 Aug. – Vol. 36, N 2. – P. 451–455.
5. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period / R. J. Andrade [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005 Aug. – Vol. 129, N 2. – P. 512–521.
6. Bjornsson, E. Outcome and Prognostic Markers in Severe Drug-Induced Liver Disease / E. Bjornsson, R. Olsson // *Hepatology.* – 2005 Aug. – Vol. 42, N 2. – P. 481–489.
7. Хомерики, С. Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени / С. Г. Хомерики // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* – 2011. – № 6. – С. 11–21.
8. Джафарова, Р. Э. Баланс интересов производителей и потребителей лекарственных препаратов: биоэтические аспекты отношений / Р. Э. Джафарова // *Достижения мед. науки и практ. здравоохранения.* – 1998. – Т. 2. – С. 537–539.
9. Звягинцева, Т. Д. Лекарственные гепатиты: от патогенеза до лечения / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология.* – 2011. – № 375.
10. Ho, H. Virtual liver models in pre-surgical planning, intra-surgical navigation and prognosis analysis / H. Ho, A. Bartlett, P. Hunte // *Drug Discovery Today: Disease Models.* – 2016. – Vol. 22. – P. 51–56.
11. Long-enduring primary hepatocyte-based co-cultures improve prediction of hepatotoxicity / E. I. Novik [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2017 Dec. – Vol. 336. – P. 20–30.
12. Acute liver failure in Lithuania / D. Adukauskienė [et al.] // *Medicine (Kaunas).* – 2008. – Vol. 44, N 7. – С. 536–540.
13. Еремина, Е. Ю. Лекарственный гепатит у беременных / Е. Ю. Еремина // *Проблемы жен. здоровья.* – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 46–55.
14. Еремина, Е. Ю. Лекарственный гепатит у беременных / Е. Ю. Еремина // *Врач.* – 2015. – № 8. – С. 11–13.
15. Patel, V. Drug-Induced Steatohepatitis / V. Patel, A. J. Sanyal // *Clin. Liver Dis.* – 2013 Nov. – Vol. 17, N 4. – P. 533–546, vii.
16. Ramappa, V. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management / V. Ramappa, G. P. Aithal // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2013 Mar. – Vol. 3, N 1. – P. 37–49.
17. Inflammation and Hepatotoxicity / J. P. Luyendyk [et al.] // *Comprehensive Toxicology.* – 2018. – Vol. 2. – P. 324–345.
18. Leading-Edge Approaches for In Vitro Hepatotoxicity Evaluation / E. L. LeCluyse [et al.] // *Comprehensive Toxicology.* – 2018. – Vol. 2. – P. 651–712.
19. Буеверова, А. О. Алкогольная болезнь печени / А. О. Буеверова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкина // *Рос. мед. журн. Болезни органов пищеварения.* – 2001. – № 2. – С. 61.
20. Neuberger, J. Halotane hepatitis / J. Neuberger, R. Williams // *Dig. Dis.* – 1988. – Vol. 6, N 1. – P. 52–64.
21. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / A. Shetty [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2017 Aug. – Vol. 354, N 2. – P. 172–181.
22. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP pathway / H. L. Guo [et al.] // *Toxicology.* – 2017 Mar. – Vol. 378. – P. 65–75.
23. Shehu, A. I. Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity / A. I. Shehu, X. Ma, R. Venkataramanan // *Clin. Liver Dis.* – 2017 Feb. – Vol. 21, N 1. – P. 35–54.
24. Chazouilleres, O. Intrahepatic cholestasis / O. Chazouilleres, C. Housset // *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice* / J. Rodes [et al.]. – 3rd ed. – Blackwell, 2007. – P. 1481–1500.
25. Comprehensive assessment of Cucurbitacin E related hepatotoxicity and drug-drug interactions involving CYP3A and P-glycoprotein / J. Lu [et al.] // *Phytomedicine.* – 2017 Mar. – Vol. 26. – P. 1–10.
26. Liu, C. Assessment of mitochondrial dysfunction-related, drug-induced hepatotoxicity in primary rat hepatocytes / C. Liu, S. Sekine, K. Ito // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2016 Jul. – Vol. 302. – P. 23–30.
27. Brunt, E. M. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology / E. M. Brunt // *Semin. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 21, N 1. – P. 3–16.
28. Histidine-alleviated hepatocellular death in response to 4-hydroxynonenal contributes to the protection against high-fat diet-induced liver injury / Q. Song [et al.] // *J. Functional Foods.* – 2017 Dec. – Vol. 39. – P. 74–83.
29. Lee, W. M. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away? / W. M. Lee // *J. Hepatol.* – 2017 Dec. – Vol. 67, N 6. – P. 1324–1331.
30. Cytochrome P450 binding studies of novel tacrine derivatives: Predicting the risk of hepatotoxicity / A. McEneny-King [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017 Jun. – Vol. 27, N 11. – P. 2443–2449.
31. Risk assessment of hepatotoxicity among tuberculosis and human immunodeficiency virus/AIDS-coinfected patients under tuberculosis treatment / W. Ngouleur [et al.] // *Int. J. Mycobacteriol.* – 2016 Dec. – Vol. 5, N 4. – P. 482–488.
32. Goering, P. L. Hepatotoxicity of Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic / P. L. Goering, J. Liu // *Comprehensive Toxicology.* – 2018. – Vol. 2. – P. 575–596.
33. Mohammed, N. E. Effect of amlodipine, lisinopril and allopurinol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats / N. E. Mohammed, B. A. Messiha, A. A. Abo-Saif // *Saudi Pharm. J.* – 2016 Nov. – Vol. 24, N 6. – P. 635–644.
34. Involvement of mitochondrial dysfunction in nefazodone-induced hepatotoxicity / A. M. Silva [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2016 Aug. – Vol. 94. – P. 148–158.
35. Identification of urine tauro- $\beta$ -muricholic acid as a promising biomarker in Polygoni Multiflori Radix-induced hepatotoxicity by targeted metabolomics of bile acids / D. S. Zhao [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2017 Oct. – Vol. 108, pt. B. – P. 532–542.
36. Triptolide-induced hepatotoxicity can be alleviated when combined with Panax notoginseng saponins and Catapol / L. Zhou [et al.] // *J. Ethnopharmacol.* – 2018 Mar. – Vol. 214. – P. 232–239.
37. Caspofungin versus micafungin in the incidence of hepatotoxicity in patients with normal to moderate liver failure / Y. Shibata [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2017 Jun. – Vol. 23, N 6. – P. 349–353.

38. Maes, M. Experimental models of hepatotoxicity related to acute liver failure / M. Maes, M. Vinken, H. Jaeschke // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2016 Jan. – Vol. 290. – P. 86–97.
39. Busulfan-Dependent Hepatotoxicity of Antithymocyte Globulin Formulations During Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation / W. J. F. M. van der Velden [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2018 Feb. – Vol. 24, N 2. – P. 410–412.
40. Лекарственный (статиновый) гепатит / Л. Б. Лазебник [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* – 2009. – № 3. – С. 110–116.
41. Strategies for In Vivo Screening and Mitigation of Hepatotoxicity Associated with Antisense Drugs / P. J. Kamola [et al.] // *Mol. Ther. Nucleic Acids.* – 2017 Sep. – Vol. 8. – P. 383–394.

Поступила 17.01.2018 г.

Принята в печать 06.08.2018 г.

## References

1. Shirokova EN. Drug-induced liver injury [Elektronnyy resurs]. Internist. Natsional'noe Internet Obshchestvo spetsialistov po vnutrennim bolezniyam: [sait]. Rezhim dostupa: <https://internist.ru/publications/detail/lekarstvennye-porazheniya-pecheni/>. Data dostupa: 10.08.2018. (In Russ.)
2. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents. *Clin Liver Dis.* 2017 Feb;21(1):115-134. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.009.
3. Ushkalova E. Drug-induced liver injury. *Vrach.* 2007;(3):22-6. (In Russ.)
4. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* 2002 Aug;36(2):451-5. doi: 10.1053/jhep.2002.34857
5. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology.* 2005 Aug;129(2):512-21. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006
6. Björnsson E, Olsson R. Outcome and Prognostic Markers in Severe Drug-Induced Liver Disease. *Hepatology.* 2005 Aug;42(2):481-9. doi: 10.1002/hep.20800
7. Khomeriki SG. Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of medicinal liver lesions. *Ekspirim Klin Gastroenterologiya.* 2011;(6):11-21. (In Russ.)
8. Dzhaferova RE. Balance of interests of manufacturers and consumers of medicines: bioethical aspects of relations. *Dostizheniya Med Nauki Prakt zdravookhraneniya.* (In Russ.)
9. Zvyagintseva TD, Chernobay AI. Medicinal hepatitis: from pathogenesis to treatment. *Novosti Meditsiny Farmatsii Gastroenterologiya.* 2011;(375). (In Russ.)
10. Ho H, Bartlett A, Hunte P. Virtual liver models in pre-surgical planning, intra-surgical navigation and prognosis analysis. *Drug Discovery Today: Disease Models.* 2016;22:51-6.
11. Novik EI, Dwyer J, Morelli JK, Parekh A, Cho C, Pludwinski E, et al. Long-enduring primary hepatocyte-based co-cultures improve prediction of hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017 Dec;336:20-30. doi: 10.1016/j.taap.2017.09.013
12. Adukauskienė D, Dockienė I, Naginiene R, Kevelaitis E, Pundzius J, Kupcinskas L. Acute liver failure in Lithuania. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(7):536-40.
13. Eremina EYu. Drug-induced hepatitis in pregnant women. *Problemy Zhen Zdorov'ia.* 2011;6(4):46-55. (In Russ.)
14. Eremina EYu. Drug-induced hepatitis in pregnant women. *Vrach.* 2015;(8):11-3. (In Russ.)
15. Patel V, Sanyal AJ. Drug-Induced Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):533-46, vii. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.012
16. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Antituberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol.* 2013 Mar;3(1):37-49. doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001
17. Luyendyk JP, Ganey PE, Fullerton A, Roth RA. Inflammation and Hepatotoxicity. *Comprehensive Toxicology.* 2018;2:324-45. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95664-2
18. LeCluyse EL, Norona LM, Akingbasote JA, Howell LS, Woodhead JL, Cross MJ, et al. Leading-Edge Approaches for In Vitro Hepatotoxicity Evaluation. *Comprehensive Toxicology.* 2018;2:651-712. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64267-8
19. Bueverova AO, Maevskaya MV, Ivashkina VT. Alcoholic liver disease. *Ros Med Zhurn Bolezni Organov Pishchevarenia.* 2001;(2):61. (In Russ.)
20. Neuberger J, Williams R. Halotane hepatitis. *Dig Dis.* 1988;6(1):52-64. doi: 10.1159/000171184
21. Shetty A, Cho W, Alazawi W, Syn WK. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med Sci.* 2017 Aug;354(2):172-181. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.014
22. Guo HL, Hassan HM, Ding PP, Wang SJ, Chen X, Wang T, et al. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4-CHOP pathway. *Toxicology.* 2017 Mar;378:65-75. doi: 10.1016/j.tox.2017.01.002
23. Shehu AI, Ma X, Venkataramanan R. Mechanisms of Drug-Induced Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2017 Feb;21(1):35-54. doi: 10.1016/j.cld.2016.08.002
24. Chazouilleres O, Housset C. Intrahepatic cholestasis. In: Rodés J, Benhamou J-P, Blei A, Reichen J, Rizzetto M, Friedman SL. *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice.* 3rd ed. Blackwell; 2007. P. 1481-500.
25. Lu J, Zhang Y, Sun M, Liu M, Wang X. Comprehensive assessment of Cucurbitacin E related hepatotoxicity and drug-drug interactions involving CYP3A and P-glycoprotein. *Phytomedicine.* 2017 Mar;26:1-10. doi: 10.1016/j.phymed.2017.01.004
26. Liu C, Sekine S, Ito K. Assessment of mitochondrial dysfunction-related, drug-induced hepatotoxicity in primary rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 Jul;302:23-30. doi: 10.1016/j.taap.2016.04.010
27. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):3-16.
28. Song Q, Guo R, Wei W, Lv L, Song Z, Feng R, et al. Histidine-alleviated hepatocellular death in response to 4-hydroxynonenal contributes to the protection against high-fat diet-induced liver injury. *J Functional Foods.* 2017 Dec;39:74-83. doi: 10.1016/j.jff.2017.09.056
29. Lee WM. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-Isn't it time for APAP to go away? *J Hepatol.* 2017 Dec;67(6):1324-1331. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.005

30. McEneny-King A, Osman W, Edginton AN, Rao PPN. Cytochrome P450 binding studies of novel tacrine derivatives: Predicting the risk of hepatotoxicity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017 Jun;27(11):2443-9. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.04.006
31. Ngouleun W, Cabral P, Nya B, Pieme AC, Telefo PB. Risk assessment of hepatotoxicity among tuberculosis and human immunodeficiency virus/AIDS-coinfected patients under tuberculosis treatment. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5(4):482-8. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.05.003
32. Goering PL, Liu J. Hepatotoxicity of Copper, Iron, Cadmium, and Arsenic. *Comprehensive Toxicology*. 2018;2:575-96. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95667-8
33. Mohammed NE, Messiha BA, Abo-Saif AA. Effect of amlodipine, lisinopril and allopurinol on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Saudi Pharm J*. 2016 Nov;24(6):635-644.
34. Silva AM, Barbosa IA, Seabra C, Beltrão N, Santos R, Vega-Naredo I, et al. Involvement of mitochondrial dysfunction in nefazodone-induced hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2016 Aug;94:148-58. doi: 10.1016/j.fct.2016.06.001
35. Zhao DS, Jiang LL, Fan YX, Dong LC, Ma J, Dong X, et al. Identification of urine tauro- $\beta$ -muricholic acid as a promising biomarker in Polygoni Multiflori Radix-induced hepatotoxicity by targeted metabolomics of bile acids. *Food Chem Toxicol*. 2017 Oct;108(Pt B):532-542. doi: 10.1016/j.fct.2017.02.030
36. Zhou L, Zhou C, Feng Z, Liu Z, Zhu H, Zhou X. Triptolide-induced hepatotoxicity can be alleviated when combined with Panax notoginseng saponins and Catapol. *J Ethnopharmacol*. 2018 Mar;214:232-239. doi: 10.1016/j.jep.2017.12.033
37. Shibata Y, Hagihara M, Kato H, Kawasumi N, Hirai J, Nishiyama N, et al. Caspofungin versus micafungin in the incidence of hepatotoxicity in patients with normal to moderate liver failure. *J Infect Chemother*. 2017 Jun;23(6):349-353. doi: 10.1016/j.jiac.2017.02.008
38. Maes M, Vinken M, Jaeschke H. Experimental models of hepatotoxicity related to acute liver failure. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016 Jan;290:86-97. doi: 10.1016/j.taap.2015.11.016
39. van der Velden WJFM, de Weerd-de Jong EC, de Haan AFJ, Blijlevens NMA. Busulfan-Dependent Hepatotoxicity of Antithymocyte Globulin Formulations During Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Feb;24(2):410-412. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.020
40. Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA, Khomeriki SG, Efremov LI, Cherkashova EA. Medicinal (statin) hepatitis. *Eksperim Klin Gastroenterologiya*. 2009;(3):110-6. (In Russ.)
41. Kamola PJ, Maratou K, Wilson PA, Rush K, Mullaney T, McKeivitt T, et al. Strategies for In Vivo Screening and Mitigation of Hepatotoxicity Associated with Antisense Drugs. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017 Sep;8:383-394. doi: 10.1016/j.omtn.2017.07.003

Submitted 17.01.2018

Accepted 06.08.2018

#### Сведения об авторах:

Полухова Ш.М. – доктор философии по биологии, старший научный сотрудник кафедры фармакологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

Мусаева Э.М. – доктор философии по биологии, ассистент кафедры фармакологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

Гусейнова Г.А. – доктор философии по медицине, доцент кафедры фармакологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

Гасимова С.В. – старший лаборант кафедры семейной медицины, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан;

Джафарова Р.Э. – д.б.н., заведующая отделом токсикологии, Научно-исследовательский центр, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан.

#### Information about authors:

*Polukhova Sh.M. – Candidate of Biological Sciences, senior research officer of the Chair of Pharmacology, Azerbaijan Medical University;*

*Musayeva E.M. – Candidate of Biological Sciences, lecturer of the Chair of Pharmacology, Azerbaijan Medical University;*

*Huseinova G.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pharmacology, Azerbaijan Medical University;*

*Kasymova S.V. – senior laboratory assistant of the Chair of Family Medicine, Azerbaijan Medical University;*

*Jafarova R.A. – Doctor of Biological Sciences, head of the Department of Toxicology of the Scientific Research Center, Azerbaijan Medical University.*

**Адрес для корреспонденции:** Азербайджан, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23, Азербайджанский медицинский университет, Научно-исследовательский центр, отдел токсикологии. E-mail: rjafarova@bk.ru – Рена Энвер кызы Джафарова.

**Correspondence address:** Azerbaijan, AZ1022, Baku, 23 Bakikhanov str., Azerbaijan Medical University, Scientific Research Center, Department of Toxicology. E-mail: rjafarova@bk.ru – Rana A. Jafarova.